

原 著 (第39回徳島医学会賞受賞論文)

当院における SGLT2阻害薬80症例での検討 —SGLT2阻害薬は最強の糖尿病性腎症治療薬である—

猪 本 享 司

医療法人いのもと眼科内科 内科

(平成29年10月11日受付) (平成30年1月30日受理)

SGLT2阻害薬が投与された2型糖尿病患者80症例を解析した。筋力低下、脛カンジダ症、尿ケトン体陽性などの副作用がみられたが、薬剤減量を必要とするような低血糖症例は1例もみられなかった。治療中断例は2症例と少なく、患者満足度が高い理由は、体重減少をきたしやすいためと思われた。肥満患者への使用により、体重やHbA1c値の低下がみられ、スルホニル尿素薬やインスリン製剤の減量が可能であった。収縮期血圧、拡張期血圧、体重、HbA1c値、尿酸値、GPT値は有意に低下した。既に報告したが、29例の糖尿病性腎症患者を対象とした解析により、半年後に約50%、1年後に約70%、1.5年後に約80%のアルブミン尿の低下が観察されており、これらの低下率はレニン・アンジオテンシン系阻害薬による低下率を遥かに凌ぐもので、SGLT2阻害薬は、最強の糖尿病性腎症治療薬であり、またeGFR値の低下は、糸球体輸入細動脈を収縮させて糸球体内圧を低下させ、糸球体過剰濾過を正常化させるためであろうと既報したが、今回の80症例全体で解析しても、投与期間中eGFR値の低下がみられ、eGFR値の低下は長期的には腎機能保持に働くものと思われた。

はじめに

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は腎臓の近位尿細管に発現しているSGLT2を選択的に阻害してグルコースの再吸収を抑制し、尿中にグルコースを排泄することで血糖を低下させる新しいタイプの血糖降下薬である¹⁾。グルコースと同時にナトリウムも排泄させるため、体重、血圧、尿酸値、肝機能検査値の改善、アルブミン尿の減少効果など多彩な臨床的效果が報告されている。すでに42カ国、590施設が参加して行われた

EMPA-REG OUTCOME試験において心血管イベントの発生抑制、サブ解析で心不全や腎障害の進展防止効果も報告され²⁻⁴⁾、糖尿病の合併症進展予防の観点から期待されている。しかし本邦では、SGLT2阻害薬の市販直後調査で、不適切な使用による重症低血糖や脱水などの有害事象や死亡例が報告されたこともあり、副作用の懸念が強く、処方数は伸び悩んでいる。

そこで本研究では、当院でSGLT2阻害薬が投与された2型糖尿病患者80症例を対象とし、副作用や有効性を検討した。

対象および方法

当院で2016年9月までにSGLT2阻害薬の投与が開始され、3ヵ月以上経過観察できた全ての2型糖尿病患者80症例を対象とし、副作用の有無や治療中断率などを調査した。また、投与後の収縮期血圧、拡張期血圧、体重、HbA1c、尿酸、eGFR、GPT値の各変化量の推移を検討し、投与開始時との間に統計学的な有意差があるかを、t検定を用いて検討した。統計学的有意水準は5%未満とした。表1に80症例の患者背景を示した。男性51例、女性29例で、年齢は 56.0 ± 12.5 歳(27~84歳)、体重は 82.8 ± 17.0 kg、収縮期血圧 132.1 ± 12.8 mmHg、拡張期血圧 75.9 ± 11.0 mmHg、HbA1c値は 7.46 ± 1.06 %, eGFR値は 85.8 ± 25.4 ml/min/1.73 m²であった。本邦で上市されている6種類のSGLT2阻害薬が全て常用量で投与され、現行の血糖降下薬への追加投与例が46例、変更例が22例、新規投与例が8例、その他4例(内服開始1ヵ月以内の転医、転居、1回の受診のみ、当院初診時既にSGLT2阻害薬を内服中が各々1名)であった。併用薬については、血糖降下薬ではDPP-4阻害薬が最も多

表 1 SGLT2阻害薬の投与開始時の患者背景（全症例 n=80）

性別 年齢（歳） 体重（kg） SBP（mmHg） DBP（mmHg） HbA1c（%） S-Cre（mg/dL） eGFR（mL/min/1.73m ² ）	男性51例／女性29例 56.0±12.5（27～84） 82.8±17.0 132.1±12.8 75.9±11.0 7.46±1.06 0.72±0.20 85.8±25.4	併用薬	
		血糖降下薬	
SGLT2阻害薬		DPP-4阻害薬	61例（76%）
		ビグアナイド薬	40例（50%）
		α-グルコシダーゼ阻害薬	29例（36%）
		チアゾリジン薬	22例（28%）
		グリニド薬	13例（16%）
		SU薬	11例（14%）
		インスリン製剤	12例（15%）
		GLP-1受容体作動薬	1例（1%）
		平均薬剤数	2.4剤
		降圧薬	
追加例 変更例 新規投与 その他		RAS阻害薬	47例（59%）
		カルシウム拮抗薬	35例（44%）
		降圧利尿薬	9例（11%）
		β, αβ遮断薬	5例（6%）
		平均薬剤数	1.2剤

く、61例（76%）に投与されており、その他の血糖降下薬を含め、平均2.4剤投与されていた。また、降圧薬はレニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬が最も多く47例（59%）に投与され、その他の降圧薬を含め、平均1.2剤の降圧薬が投与されていた。

結 果

80症例のうち、副作用症例は、筋力低下例が1例、膣カンジダ症が1例、尿ケトン体陽性が2例、頻尿傾向や尿道の違和感、空腹感を訴える症例があったが、薬剤減量を必要とするような低血糖症例は認めなかった。治療中止例は糖尿病改善のため中止した症例が1例、前述の筋力低下を訴え中止した症例が1例、シックデイ（精神疾患のため摂食不能となり尿ケトン体が3+となった）のため中止した症例が1例で計3症例であった。治療中断例は、SGLT2阻害薬の投与開始後12週後と24週後に各1例ずつあり、治療中断率は80症例中2症例（2.5%）と少なく、SGLT2阻害薬は患者満足度の高い治療薬と思われた。以下に患者満足度が特に高かった2症例を提示する。

身長176 cm、体重89.5 kg、（BMI 28.8）の60歳男性症例の経過を図1に示す。痛風発作の治療のため、2014年7月初診。同年10月の健診で、空腹時血糖144 mg/dl、

HbA1c 7.4%で糖尿病と診断されたが、以前に他医で薬物治療時に体重が増加したため、治療を中断した既往歴があり、治療意欲が低かったが、SGLT2阻害薬による治療では体重が減少しやすいことを伝え、治療に前向きになり、2014年11月からルセオグリフロジン2.5mg錠内服を開始。89.9 kgあった体重（HbA1cは7.4%）が治療開始52週後には78.7 kg（HbA1cは6.5%）に、64週後には72.8 kg（HbA1cは5.8%）と17 kgも体重が減少した。体重減少が著しいため食事調査をすると、極端な低糖質食であったため、ルセオグリフロジンの投与を中止した。中止から5ヵ月後には体重は76.8 kgと4 kg増加していたが、HbA1cは5.7%と増加していなかった。本症例は以前の薬物治療で体重増加をきたしたため、治療を拒否していたが、SGLT2阻害薬による治療で体重が減少し始めると嬉しくなり、食事療法や運動療法に積極的に取り組むようになり、最後には糖質制限食にしていた症例で、SGLT2阻害薬による治療が患者の行動変容につながった症例である。

身長157 cm、体重80.1 kg、（BMI 32.4）の59歳女性症例の経過を図2に示す。2011年10月に血糖コントロール不良で、増殖性網膜症があり、このままでは失明の恐れもあると他医院の眼科医に指摘されたため当院へ転医された症例である。当初インスリン治療を勧めたが、本人の承諾が得られず、図中に示す如く計5種類の内服薬投

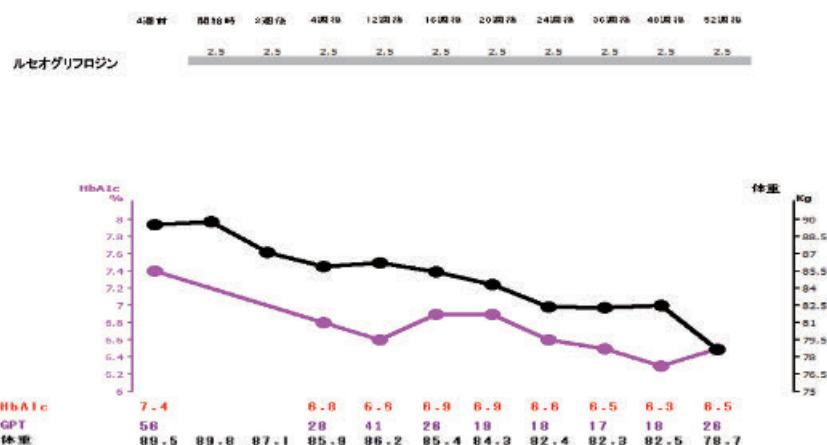


図1 SGLT2阻害薬により行動変容をもたらした症例

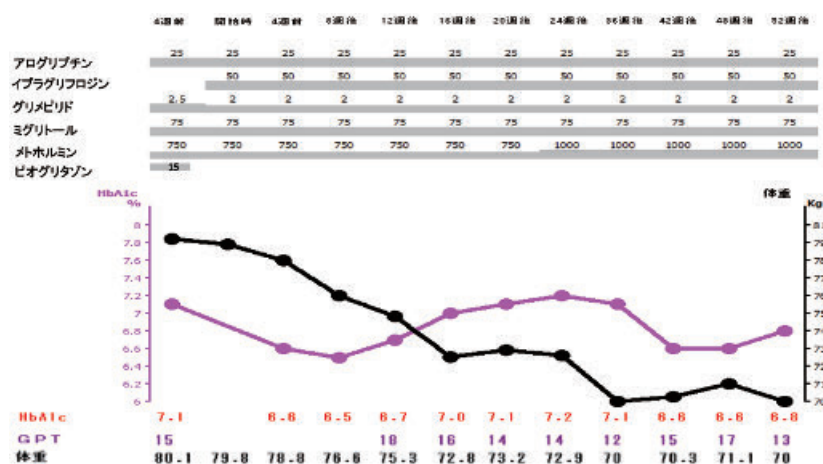


図2 体重が10kg低下し正座が可能となった日本舞踊の師範症例

与にてHbA1cは7.1%であったが、ピオグリタゾンの副作用で下肢の浮腫が著しく、利尿薬を併用していたが浮腫は続いていた。本症例にピオグリタゾン15mgと利尿薬を中止し、グリメピリドを0.5mg減量し、イブラグリフロジン50mgを投与したところ、52週後には体重が10kg低下し、下肢の浮腫も消失し、今までできなかった正座が可能となった。この間、HbA1c値はほとんど不変であったが、本症例は日本舞踊の師範をしており、正座ができるようになったことを大変喜ばれた。

次に、SGLT2阻害薬の併用によりスルホニル尿素(SU)薬の減量が可能となった症例(図3)とインスリン製剤の減量が可能となった症例(図4)を提示する。身長161cm、体重96.7kg、(BMI 37.3)の67歳女性症例の経過を図3に示す。グリメピリド2mg、ボグリボー

ス0.9mg、メトホルミン1500mgで治療中の高度肥満例である。体重減少を目的に、グリメピリドを1mgに減少し、エンパグリフロジン10mgを追加投与したところ、36週後には体重は3.9kg減少し、6.9%あったHbA1c値は6.2%まで低下した。既に報告したが、SGLT2阻害薬は強い腎保護効果が認められており⁵⁾、本症例も糖尿病性腎症を合併しており、エンパグリフロジンの投与開始前に尿中アルブミン/クレアチニン比(Urine Albumin-to-Creatinine Ratio:UACR)で131.4mg/gCrのアルブミン尿が検出されていたが、投与24週後には69.0mg/gCrとアルブミン尿が47%減少した。

身長162cm、体重67.1kg、(BMI 25.5)の63歳男性症例の経過を図4に示す。インスリン抵抗性が強い症例で、高血圧症、脂質異常症、虚血性心疾患を合併しており、

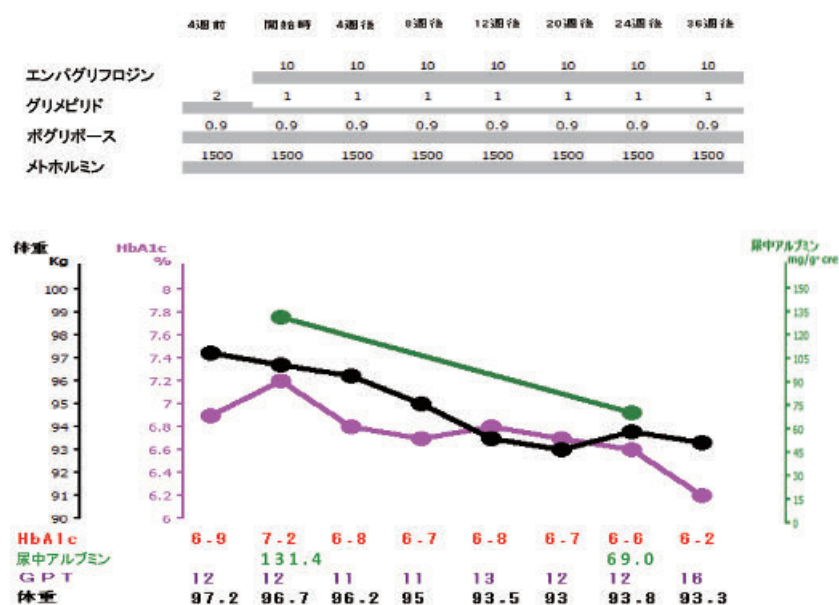


図3 SU剤の減量が可能となった症例

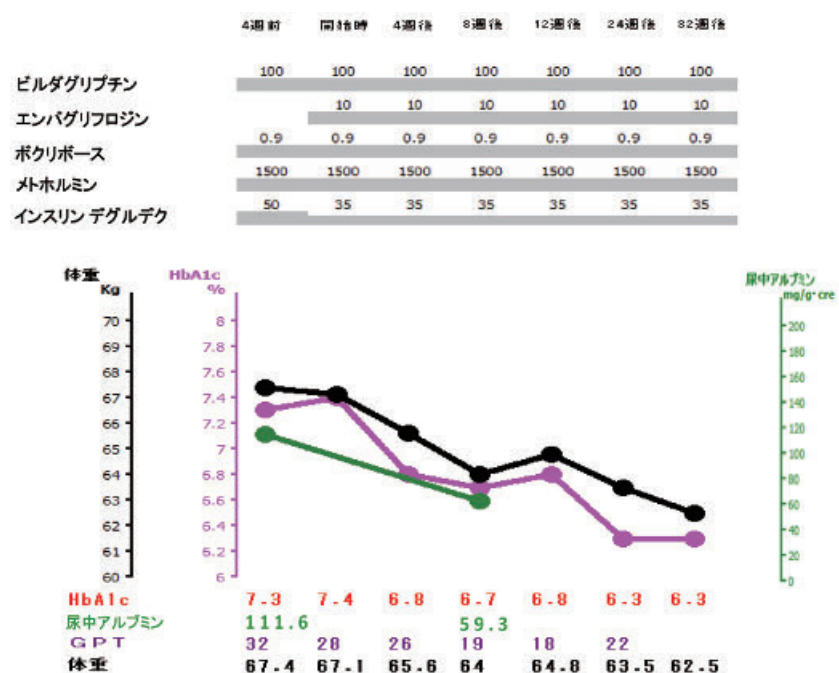


図4 インスリン製剤の減量が可能となった症例

ビルダグリプチン100mg, ボグリボース0.9mg, メトホルミン1500mgにインスリン デグルデクを50単位併用していたが, HbA1c値は7.3%とコントロール不良であった。インスリン デグルデクを35単位に減量しエンバグリフロジン10mgを併用したところ, 32週後にはHbA1c値は6.3%と改善し, 体重も4.9kg減少した。本

例も糖尿病性腎症を合併しており, エンバグリフロジン投与8週後にはアルブミン尿は111.6mg/gCrから59.3mg/gCrへと47%減少した。

図5に収縮期血圧, 拡張期血圧, 体重, HbA1c値の変化量の推移を, 図6に尿酸, eGFR, GPT値の変化量の推移を示す。52週間経過が追えた26~28症例のグルー

ブでの変化量の推移である。収縮期血圧は16週から24週の間で6.2 mmHg から8.5 mmHg の有意な低下が、拡張期血圧は16週後に5.1 mmHg, 48週後には5.9 mmHg 有意な低下がみられた。体重の低下は20週後が最大で、5.2 kg 低下したものの有意ではなかったが、24週間経過が追えた62症例のグループでは16週後に6.1 kg 有意な低下がみられた（データ未掲載）。HbA1c 値は

48週後と52週後に有意な低下がみられ、最大0.45 %の低下がみられた。尿酸値は4, 12, 20, 36, 48週後に有意な低下がみられ、最大で0.84 mg/dl の低下がみられた。eGFR値は投与 8 週後に7.6 ml/min/1.73 m²低下し、20~36週後にほぼ投与前値になり、その後1.5~2.0ml/min/1.73 m²の低下であった。投与開始時に GPT 値が正常であった14症例では投与後 GPT 値の低下がみられなかつ

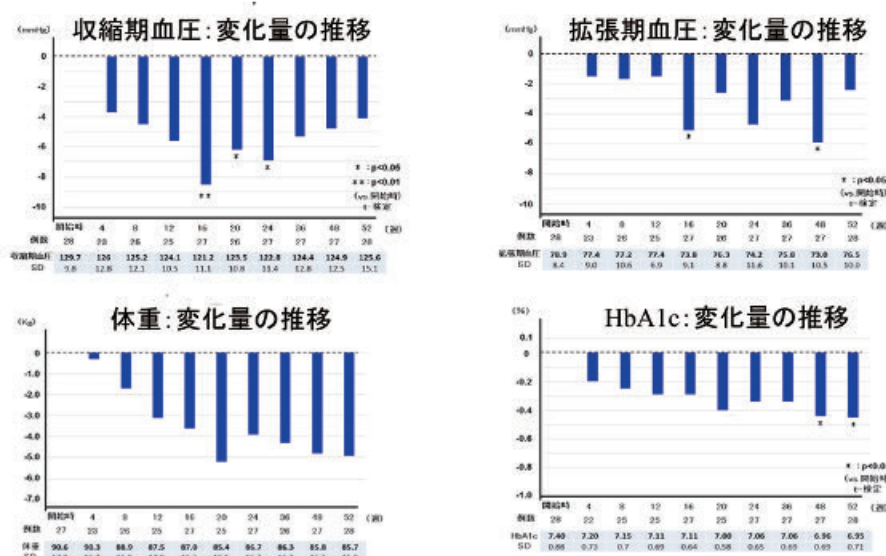


図5 収縮期血圧, 拡張期血圧, 体重, HbA1c 値の変化量の推移

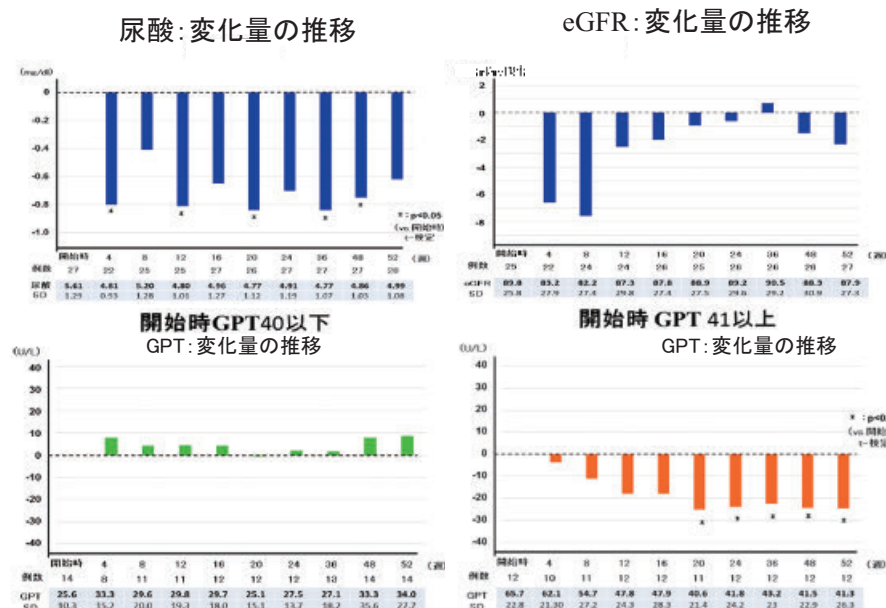


図6 尿酸, eGFR, GPT 値（開始時 GPT が40以下, 41以上）の変化量の推移

たのに対し、GPT 値が41U/L 以上と異常高値であった12症例では、投与開始後 GPT 値は減少し、20週後から52週後の間は、22.5 U/L から25.1 U/L 有意に低下し、正常値近くまで低下した。

考 察

当院で SGLT2阻害薬が投与された連続した80症例を対象とし、副作用の有無や治療中断率などを調査した。副作用は、筋力低下、膣カンジダ症、尿ケトン体陽性、頻尿傾向や尿道の違和感、空腹感等がみられたが、薬剤減量を必要とするような低血糖症例は認めず、副作用による治療中止例は、筋力低下を訴え中止した症例が1例、シックデイで尿ケトン体が3+となったため中止した症例が1例で計2症例のみであった。これらの副作用の多くは SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会から出されている SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation⁶⁾に記載されており、この Recommendation に従い注意して使用することが必要と思われた。

治療中断率は80症例中2症例(2.5%)と少なく、SGLT2阻害薬は患者満足度の高い治療薬と思われ、特に満足度が高かった2症例を提示した。SGLT2阻害薬により行動変容をもたらした症例と体重が10kg 低下し正座が可能となった日本舞踊の師範例である。2症例共に HbA1c 値の改善ではなく、体重減少が患者の満足度につながったことは明らかである。糖尿病治療の基本は食事・運動療法であるが⁷⁾、血糖の改善や減量効果を長期的に維持するために不可欠なのが行動療法である^{8,9)}。SGLT2阻害薬は体重減少をきたしやすく、患者が治療効果を実感しやすいことが行動変容の確立に繋がり、満足度や治療のモチベーションの向上につながったものと考えられる。

肥満の2型糖尿病患者では、骨格筋のインスリン感受性の低下や、肝臓での糖新生の増加、脂肪細胞から分泌されるサイトカインの影響などにより高インスリン血症を引き起こし、それが脂肪の沈着を促進し、ますます肥満が助長されると考えられるため、高インスリン血症をきたすことなく、体重を増加させずに高血糖を改善する必要がある。SGLT2阻害薬による治療は、高インスリン血症をきたさないため、体重増加により SU 薬やインスリン製剤を増量できない、または減量したい症例に適しており、図3、図4に症例を示した。図3はエンパグリフロジンの併用により、グリメピリドを半減したにもかかわらず、体重や HbA1c 値の改善がみられており、

体重増加作用や膵β細胞に対する負荷という SU 薬の欠点を補う治療薬であると考えられた。図4はエンパグリフロジンの併用により、インスリン デグルデクを30%減少したにもかかわらず、体重や HbA1c 値の改善がみられた症例である。インスリン製剤との併用は、体重増加の抑制には有用であるが、低血糖に万全の注意を払ってインスリンを予め相当量減量して行うべきであると勧告されている⁶⁾が、具体的な減量の目安を示すガイドラインはない。三好はインスリン製剤使用中に SGLT2阻害薬を追加投与し、6ヵ月以上の経過を追えた2型糖尿病患者16人について後ろ向き解析を行ったところ、平均インスリン総使用量で32.1%減量して SGLT2阻害薬を追加投与しており、6ヵ月後の時点では平均25%減量した状態であり、これにより、体重も HbA1c 値も有意に改善しており、低血糖は1例も認めなかったと報告している¹⁰⁾。本例でもインスリン デグルデクを30%減量可能であったが、今後インスリン製剤の具体的な減量の指標が示されることが期待される。図3や図4に示した症例はインスリン分泌能が十分ある症例であったが、一般的に SU 薬やインスリン製剤を使用している患者は、インスリン分泌能が低下している症例が多く、インスリン不足や糖質摂取不足がケトosis発症の大きな要因となるため、SGLT2阻害薬を併用する場合は、インスリン分泌能の確認や、シックデイに対する十分な配慮が必要と思われた。

SGLT2阻害薬は、血糖降下作用や糖毒性の解除、インスリン感受性の改善¹¹⁾に加えて、体重、血圧、内臓脂肪や尿酸の減少など、心血管系リスク因子に対する好ましいプロファイルを有していることが報告されており^{12,13)}、本研究でも HbA1c 値、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、尿酸値などの有意な減少が観察された。これらの多面的な作用により、EMPA-REG OUTCOME 試験において、心血管リスクの高い患者群でプラセボ群に比し、有意な心血管死および心不全の発生抑制が認められたものと考えられている^{2,3)}。

今回解析した80症例のうち、29症例で糖尿病性腎症の合併がみられたが、これらの症例に対する SGLT2阻害薬の腎保護効果に関しては既に以下のごとく報告した⁵⁾。現時点において、糖尿病性腎症に対して、腎臓関連のハードエンドポイント（血清クレアチニン倍化、末期腎不全進行、腎関連死）の発生抑制効果が報告され、その有効性が確立されているのは、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

(ARB)などのRAS阻害薬のみであるが、わが国では糖尿病性腎症に対し、ACE阻害薬イミダプリル塩酸塩とARBロサルタンのみが保険適用されている。イミダプリル塩酸塩を、平均1.48年間投与されたJAPAN-IDDM研究ではUACRの減少率が41%であったと報告されている。また、ロサルタン錠によるRENAAL研究では平均3.4年間の観察でUACRが35%低下したと報告されている。一方われわれの検討では既報のごとく、SGLT2阻害薬の投与により、UACRで半年後に約50%、1年後に約70%、1.5年後に約80%のアルブミン尿の低下が観察され、これらの低下率は糖尿病性腎症に対する有効性が既に確立されているRAS阻害薬による低下率を遥かに凌ぐものであり、SGLT2阻害薬は、現時点で最強の糖尿病性腎症治療薬であると報告した。同時に、SGLT2阻害薬の投与により、eGFR値は低下するが、これは尿細管糸球体フィードバック機構を介した糸球体内圧の低下によるものであろうと報告した。今回の80症例全体で解析しても、eGFR値は投与8週後に7.6 ml/min/1.73 m²低下し、20~36週後にほぼ投与前値になり、その後1.5~2.0 ml/min/1.73 m²の低下であった。EMPA-REG OUTCOME試験の腎機能に関する解析⁴⁾で、エンパグリフロジン投与により、初期にeGFRの低下があるものの、その後はeGFRの低下が極めて緩徐であり、約1年後からプラセボ群とeGFRの変化曲線が交叉し、以後は高いeGFRを保っていることが報告されており、投与初期のeGFRの低下はアルブミン尿の減少をもたらすし、長期的には腎機能保持に働くことが証明されている。

また、肝機能検査値に関しては、投与開始時にGPT値が正常であった症例では投与後GPT値の低下がみられなかったのに対し、GPT値が41U/L以上と高値であった症例では、投与開始後GPT値は減少し、20週後から52週後の間は、有意に低下し、正常値近くまで低下した。今回の研究では、肝生検組織診や画像診断は行っていないが、投与開始前にGPT値が高値であった症例の多くは、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease:NAFLD)であったものと思われる。NAFLDおよび非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis:NASH)は近年増加の一途をたどり、NASHは肝硬変、肝臓への進展リスクとなることから深刻な問題となっている。肝臓の背景肝疾患は、非ウイルス性(非B非C型:NBNC)の割合が増加しており、現在では25%ほどがNBNC肝臓であり、NBNC肝臓の多くはNASH由来の肝臓ではないかと推定されている。SGLT2阻害

薬によるNAFLDの改善は、ブドウ糖が尿から体外に排出されエネルギー源としての糖が減少傾向になり、血糖が低下して膵インスリン分泌が抑制されることで、肝内脂肪の利用を介したβ酸化亢進、肝糖新生増加、肝臓での脂肪合成抑制が起こり、脂肪肝が改善するものと考えられる^{14,15)}。NAFLDの改善が、NASHやNASH由来の肝臓への進展予防につながることを期待したい。

【COI】開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Bailey, C.J.: Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol. Sci.*, 32 : 63-71, 2011
- 2) Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., Fitchett, D., *et al.*: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 373 : 2117-28, 2015
- 3) Fitchett, D., Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., *et al.*: Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME[®] trial. *Eur. Heart J.*, 37 : 1526-34, 2016
- 4) Wanner, C., Inzucchi, S.E., Lachin, J.M., Fitchett, D., *et al.*: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 375 : 323-334, 2016
- 5) 猪本享司: SGLT2阻害薬による尿アルブミン減少率からみた腎保護効果. *Ther. Res.*, 38 : 883-890, 2017
- 6) www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf
- 7) 日本糖尿病学会編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013, 南江堂, 東京, 2013, pp. 21-30.
- 8) 熊野宏昭: 糖尿病と認知行動療法. *Diabetes Fronti.*, 25 : 307-311, 2014
- 9) 石井均: 糖尿病医療学入門ところと行動のガイドブック. 医学書院, 東京, 2011, pp. 26-61
- 10) 三好秀明: SGLT2阻害薬投与の実際～インスリン製剤との併用療法について～. *新薬と臨床*, 64 : 1403-1408, 2015
- 11) Merovci, A., Solis-Herrera, C., Daniele, G., Eldor, R., *et al.*: Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production.

- J. Clin. Invest., 124 : 509-14, 2014
- 12) Lathief, S., Inzucchi, S.E.: Approach to diabetes management in patients with CVD. Trends Cardiovasc. Med., 26 : 165-79, 2016
 - 13) Inzucchi, S.E., Zinman, B., Wanner, C., Ferrari, R., *et al.*: SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diab. Vasc. Dis. Res., 12 : 90-100, 2015
 - 14) Ferrannini, E., Muscelli, E., Frascerra, S., Baldi, S., *et al.*: Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J. Clin. Invest., 124 : 499-508, 2014
 - 15) Ferrannini, E., Baldi, S., Frascerra, S., Astiarraga, B., *et al.*: Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. Diabetes, 65 : 1190-5, 2016

A study on 80 patients with type 2 diabetes who were administered SGLT2 inhibitor at our clinic. –SGLT2 inhibitor is the strongest drug for treating diabetic nephropathy–

Takashi Inomoto

Inomoto Clinic Ophthalmology and Internal medicine, Internal medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

We analyzed 80 patients with type 2 diabetes who were administered SGLT2 inhibitor at our clinic. Side effects such as muscle weakness, vaginal candidiasis and urinary ketone-positive were observed, but there were no hypoglycemia cases that needed the drug reduction. There were only 2 cases of discontinuation of treatment and the reason for high patient satisfaction seemed to be due to weight loss being likely to occur. Combined use of SGLT2 inhibitor in obese patients being treated with SU drug and insulin preparation resulted in a decrease in body weight and HbA1c value and dose reduction of SU drug and insulin preparation were possible. After administration, body weight, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HbA1c, uric acid and GPT levels decreased significantly. As I already reported, when SGLT2 inhibitor was administered to 29 patients with diabetic nephropathy, albuminuria decreased about 50% after 6 months, about 70% after 1 year and about 80% after 1.5 years and these reduction rates were much higher than those of RAS inhibitors which efficacy against diabetic nephropathy has already been established, and SGLT2 inhibitors have been reported to be the strongest drug for treating diabetic nephropathy and the decrease in eGFR value has been reported to be due to a decrease in glomerular internal pressure. Analysis in 80 cases of this time also showed a decrease in eGFR value during the administration period, and it seems that the reduction of eGFR value works to maintain the renal function in the long term.

Key words : SGLT2 inhibitor, diabetic nephropathy, albuminuria, patient satisfaction, hepatoprotective effect